

ROBERTO FELIPE DE SOUSA RODRIGUES

***IMPACTO DO PÓS-CONDICIONAMENTO ISQUÉMICO  
NA RESOLUÇÃO DO SEGMENTO ST: SUB-ANÁLISE  
DO ESTUDO PCI***

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR. ANTÓNIO CÂNDIDO FREITAS FERNANDES HIPÓLITO REIS

MAIO DE 2014

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 PORTO, PORTUGAL

robertofeliperodrigues@gmail.com

## **RESUMO**

**Introdução.** Um número substancial de doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST (EAMST) submetido a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) primária não alcança reperfusão miocárdica completa e sustentada quando o procedimento é concluído. Neste contexto, o pós-condicionamento isquémico tem demonstrado uma tendência para melhorar a reperfusão miocárdica e para reduzir a lesão miocárdica.

**Objetivos.** O objetivo principal do estudo é avaliar o efeito do pós-condicionamento isquémico na resolução do segmento ST. Secundariamente, pretende avaliar o efeito conjugado do pós-condicionamento e da angina pré-enfarte (duplo condicionamento isquémico) na resolução do segmento ST.

**Metodologia.** Foram analisados os eletrocardiogramas basais e após reperfusão, tecnicamente adequados, de 76 doentes do ensaio clínico PCI. O método utilizado na avaliação dos resultados clínicos dos grupos de pós-condicionamento isquémico (N=37) e de controlo (N=39) foi a elevação máxima residual do segmento ST (EMaxRST).

**Resultados.** Não houve diferenças na EMaxRST entre o grupo de pós-condicionamento isquémico e o grupo de controlo (2 [1,0;3,0] vs 1,5 [1,0;2,5] mm; p=0,17). No sub-grupo de doentes submetido a pós-condicionamento que apresentou angina pré-enfarte (duplo condicionamento), a EMaxRST não foi significativamente inferior (2 [1,0;2,8] vs 1,5 [1,0;2,5] mm; p=0,70).

**Conclusões.** O pós-condicionamento isquémico e o duplo condicionamento isquémico não melhoraram a resolução do segmento ST nos doentes com EAMST submetidos a ICP primária.

**Palavras-chave.** Pós-condicionamento isquémico, duplo condicionamento isquémico, resolução do segmento ST, reperfusão miocárdica, Intervenção Coronária Percutânea Primária, Enfarte Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST.

## **ABSTRACT**

**Background.** A considerable number of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) fails in achieving complete and sustained myocardial reperfusion when the procedure ends. Previous studies have shown that ischaemic postconditioning during primary PCI improves myocardial reperfusion and reduces myocardial infarct size.

**Aims.** The main purpose of the study is to assess ST-segment resolution following ischaemic postconditioning. Secondly, it intends to assess the combined effect of ischaemic postconditioning and preinfarction angina (double ischaemic conditioning) in ST-segment resolution.

**Methods.** The technically adequate baseline and post-reperfusion electrocardiograms from 76 patients included in PCI trial were analyzed. The ST-segment resolution was assessed through the measurement of the absolute maximum ST-segment elevation after primary PCI (MaxSTPost) in both ischaemic postconditioning group (n=37) and in the control group (n=39).

**Results.** There were no differences in MaxSTPost between both ischaemic postconditioning and control groups (2 [1,0;3,0] vs 1,5 [1,0;2,5] mm; p=0,17). In the group who presented preinfarction angina and undergone ischaemic postconditioning (double conditioning), MaxSTPost were not significantly lower (2 [1,0;2,8] vs 1,5 [1,0;2,5] mm; p=0,70).

**Conclusions.** Ischaemic postconditioning and double ischaemic conditioning did not improve ST-segment resolution in patients with STEMI undergoing primary PCI.

**Key words.** Ischaemic postconditioning, double ischaemic conditioning, ST-segment resolution, myocardial reperfusion, percutaneous coronary intervention, ST-segment elevation myocardial infarction.

## **INTRODUÇÃO**

O aperfeiçoamento da terapêutica de reperfusão ao longo das últimas décadas foi fundamental na redução significativa da morbidade e mortalidade cardiovasculares <sup>(1)</sup>. Em virtude disso, a reperfusão coronária após Enfarte Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST (EAMST) pode atualmente ser realizada recorrendo à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) primária ou à terapia fibrinolítica. A ICP primária é, no entanto, a abordagem de eleição se, após a apresentação do doente no hospital, for expectável a sua realização nos 90 a 120 minutos subsequentes.

Apesar de, atualmente, a ICP primária restabelecer o fluxo coronário epicárdico (fluxo TIMI 3 – anexo 1) em 93 a 96% dos doentes com EAMST <sup>(2, 3)</sup>, é unânime que um número substancial de doentes não alcança reperfusão miocárdica completa e sustentada quando o procedimento é concluído <sup>(4, 5)</sup>. Consequência disso, o paradigma do avanço terapêutico do EAMST parece estar a mudar. Gradualmente, as fronteiras das novas abordagens terapêuticas do EAMST estão a transitar de uma abordagem centrada no vaso para uma abordagem mais focada no miocárdio <sup>(1)</sup>.

A disfunção microvascular tem sido apontada como a principal causa da incapacidade em reperfundir adequadamente o miocárdio previamente isquémico. Resulta, por um lado, da isquemia e, por outro, do dano paradoxal induzido pela reperfusão <sup>(4)</sup>. Além disso, pode ser responsável por até 50% da dimensão final da área enfartada <sup>(6)</sup>, um determinante major do prognóstico destes doentes. Portanto, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que limitem a área de enfarte é de suma importância clínica.

Diversas técnicas e terapias farmacológicas, aplicadas numa fase precoce da reperfusão para proteção miocárdica, têm sido estudadas em modelos experimentais e em contexto clínico. O pós-condicionamento isquémico mecânico (PosCond), uma técnica que consiste na utilização de períodos repetidos e transitórios de isquemia numa fase precoce da reperfusão, revelou-se uma das técnicas mais promissoras <sup>(1)</sup>. A primeira evidência de que poderia estar associado a uma redução da dimensão do enfarte do miocárdio foi documentada num modelo canino <sup>(7)</sup>. Não obstante ter vindo a tornar-se uma técnica apelativa <sup>(5, 8, 9)</sup>, estudos aleatorizados recentes têm falhado em demonstrar o efeito cardioprotetor do PosCond <sup>(10, 11)</sup>.

A resolução da elevação do segmento ST (RST) é um método classicamente utilizado para avaliar a adequada reperfusão nos doentes com EAMST submetidos a ICP primária. Uma forma de quantificar a RST consiste na medição da elevação máxima residual do segmento ST (EMaxRST) após a ICP primária. É um método simples e, pelo menos, tão útil em termos de prognóstico quanto os algoritmos tradicionais mais complexos que envolvem cálculos mais

laboriosos para medir a RST, a maioria das quais envolve o cálculo da percentagem de RST. De facto, com taxas muito altas de fluxo TIMI 3, a EMaxRST é um potente preditor a curto e a longo prazo de mortalidade e de re-enfarte após ICP primária <sup>(12)</sup>.

Até à data, nenhum estudo realizado em Portugal avaliou o efeito do PosCond utilizando como *endpoint* o EMaxRST.

O presente estudo pretende testar a hipótese de que o PosCond melhora a reperfusão miocárdica após ICP primária. Tem como objetivo primário comparar a RST do grupo submetido a PosCond com a do grupo controlo (grupo submetido a ICP primária convencional). Como objetivo secundário pretende avaliar o efeito conjugado da angina pré-enfarte<sup>i</sup> e do PosCond (duplo condicionamento) na RST.

---

<sup>i</sup> Uma forma de pré-condicionamento isquémico, isto é, de proteção conferida ao miocárdio isquémico por períodos precedentes e transitórios de isquemia sub-letal.

## **MÉTODOS**

**População do estudo.** Este trabalho é uma subanálise de um estudo aleatorizado, prospetivo, com o objetivo de estudar o impacto do PosCond numa série de doentes submetida a reperfusão miocárdica por ICP primária (estudo “PCI” – 226-DEFI/333-CES). Os doentes que cumpriram os critérios de inclusão (anexo 2) foram aleatorizados através da abertura de envelope fechado para um de dois braços terapêuticos: ICP com PosCond (grupo terapêutico) ou ICP convencional (grupo de controlo). Os doentes aleatorizados para o braço terapêutico foram submetidos a protocolo de PosCond da seguinte forma: o PosCond iniciou-se no 1º minuto após a permeabilização do fluxo coronário (fluxo TIMI $\geq$  2; anexo 1), de preferência após trombectomia; o balão de angioplastia foi insuflado na lesão responsável pelo enfarte 4 vezes; cada oclusão durou 1 minuto e foi intercalada por 1 minuto de reperfusão. Aos doentes foi administrada terapia farmacológica de acordo com as recomendações atuais<sup>(13)</sup>.

O comité de ética aprovou o estudo em Janeiro de 2012, o primeiro doente foi incluído no estudo em Março de 2012, calculando-se em 70 o número mínimo de doentes necessário para provar a diminuição da área de enfarte em cerca de 20% face ao grupo de controlo. Esta subanálise foi aprovada pelo de ética institucional em Janeiro de 2014 (N/REF.ª 386/13 [226-DEFI/333-CES]) e foi efetuada no final da fase de recrutamento dos doentes (amostra final=96).

**Análise do ECG.** Todos os ECGs foram analisados por um investigador que desconhecia os resultados clínicos e angiográficos. A análise do ECG foi realizada cumprindo-se os seguintes critérios: 1) eletrocardiogramas (ECGs) emparelhados, um basal e o outro até 4h após a ICP; 2) elevação absoluta do segmento ST (EST)> 1mm em duas ou mais derivações relacionadas anatomicamente; 3) ausência de condições confundidoras de interpretação em ambos os ECGs, nomeadamente bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE), *pacing*, pré-excitação, ectopia, omissão de derivações, artefactos e múltiplos territórios de EAMST no ECG. A EST foi medida manualmente, com uma sensibilidade de 0,05 mV, 40 ms após o ponto J e utilizando como referência a linha isoeétrica definida pelo segmento TP. Essa medição foi efectuada no ECG pós-ICP, na derivação do território de enfarte com EST máxima - EMaxRST. Definiu-se que a ocorrência de EST nas derivações V1 a V6, I e aVL seria considerada enfarte anterior do miocárdio, enquanto a ocorrência de EST nas derivações II, III, aVF, V5 e V6 seria considerada enfarte não anterior do miocárdio.

**Tabela I. Caracterização da amostra**

	<b>Grupo Pós-condicionamento (n=39)</b>	<b>Grupo Controle (n=37)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Características Clínicas</b>			
Idade (anos)	57,1 ± 13,2	56,4 ± 11,5	0,81
Género feminino (%)	13,5	17,9	0,60
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 2,6	27,0 ± 4,0	0,44
Diabetes mellitus (%)	16,2	12,8	0,67
Tabagismo activo (%)	56,8	69,2	0,26
Hipercolesterolemia (%)	40,5	53,8	0,25
Hipertensão (%)	48,6	46,2	0,83
História Cardiovascular			
- EAM prévio (%)	2,7	0,0	0,49
- Angina pré-EAM (%)	43,2	23,1	0,06
História familiar (%)	13,5	20,5	0,42
Doença Vascular Periférica (%)	5,4	7,7	1,00
Enfarte anterior pelo ECG (%)	43,2	48,7	0,63
Classe Killip na apresentação ≥ 2 (%)	5,4	5,1	1,00
<b>Características Angiográficas</b>			
Artéria coronária da cúlpito (%):			
- Descendente anterior	40,5	48,7	0,47
- Circunflexa	21,6	10,3	0,17
- Direita	37,8	41,0	0,78
Artérias coronárias com doença (%):			
- Uma	45,9	48,7	0,81
- Duas	35,1	28,2	0,52
- Três	18,9	23,1	0,66
<b>Características do Procedimento</b>			
Tempo ECG-balão (min.)	60 (52;195)	70 (60;105)	0,65
Tempo porta-balão (min.)	70 (45;90)	85 (59;90)	0,50
Trombectomia (%)	86,5	87,2	1,00
Uso de Abciximab (%)	37,8	28,2	0,37
Fluxo TIMI final (%):			
- Três	100,0	94,9	0,49
Tempo stentig-ECG pós ICP (min.)	25,5 (15; 75)	22,0 (16; 71)	0,92

Os dados são apresentados em percentagem (%) nas variáveis categóricas; nas variáveis contínuas são apresentados ou sob a forma de média ± desvio padrão, ou como mediana (Q1; Q3), onde Q1 e Q3 são, respectivamente, o primeiro e o terceiro quartis. Legenda?

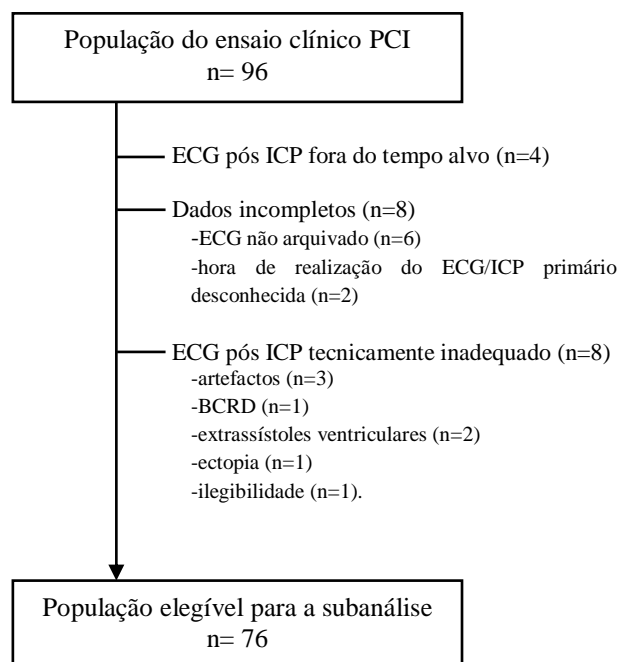
**Análise estatística.** Na comparação de variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (Q1; Q3), onde Q1 e Q3 são, respectivamente, o primeiro e o terceiro quartis. Para comparação destas variáveis foi utilizado o teste *t* quando a distribuição amostral seguiu a distribuição normal e o teste não paramétrico de Mann-Whitney U. quando as variáveis contínuas não apresentaram uma distribuição normal. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se  $P < 0,05$ , num teste bicaudal. Toda a análise foi efetuada no *software* estatístico IBM SPSS Statistics, versão 21.



## RESULTADOS

Dos 96 doentes cujos ECGs foram analisados, 76 cumpriram os critérios de inclusão na subanálise da resolução do segmento ST (Figura 1).

A Tabela I descreve as características clínicas, angiográficas e da intervenção dos doentes dos grupos de PosCond (n=37) e de controlo (n=39). Não há diferenças estatisticamente significativas nas características clínicas e angiográficas. Porém, no grupo de PosCond, há uma maior tendência para a ocorrência de angina pré-EAM (43,2% vs 23,1%;  $p=0,06$ ) e para a ocorrência de lesão responsável pelo enfarte na artéria circunflexa (21,6% vs 10,3%;  $p=0,17$ ).



**Figura 1.** Razões para a exclusão de doentes do estudo. BCRD - bloqueio completo de ramo direito; ECG - electrocardiograma; ICP - Intervenção coronária percutânea; PCI - Pós-condicionamento isquêmico.

**Resolução do Segmento ST.** O ECG após a ICP primária foi efetuado 24 (15;73) min após o início da angioplastia, não havendo diferenças consideráveis ( $p=0,92$ ) entre os grupos (Tabela I). A EMaxRST não foi significativamente diferente entre o grupo de PosCond e o grupo de controlo (2 [1,0;3,0] mm, vs 1,5 [1,0;2,5] mm,  $p=0,17$ ) (figura 2.A). Nos doentes submetidos a PosCond que apresentaram angina pré-EAM (duplamente condicionados, n=21), a EMaxRST não foi significativamente inferior (2 [1,0;2,8] vs 1,5 [1,0;2,5] mm;  $p=0,70$ ) (figura 2.B).

## **DISCUSSÃO**

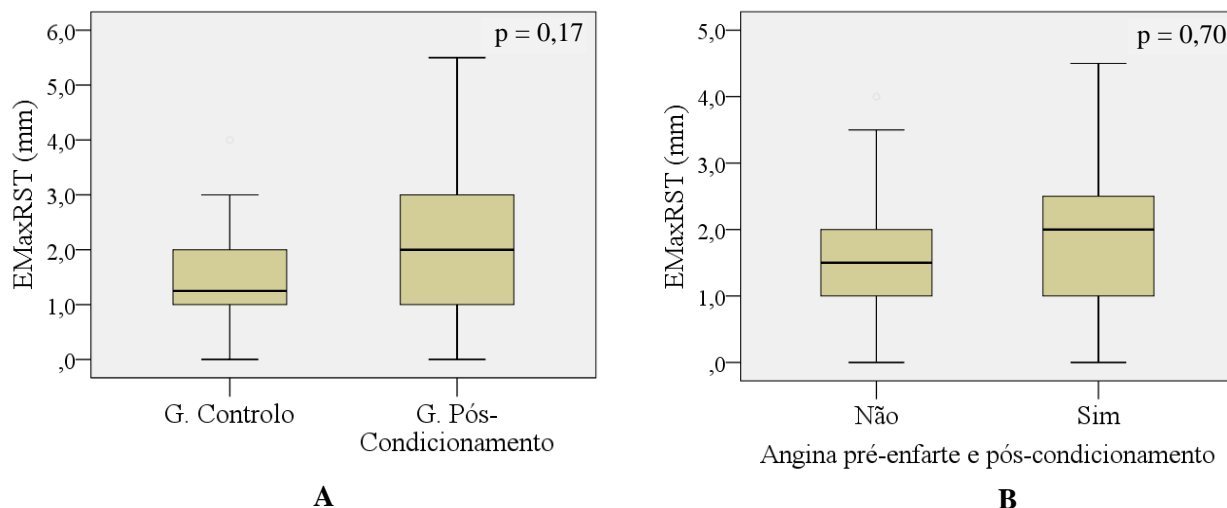
Nesta subanálise constatou-se que o PosCond não melhorou significativamente a resolução do segmento ST. Além disso, os resultados sugeriram um potencial efeito prejudicial do PosCond, já que a EMaxRST foi superior no grupo submetido a esse procedimento.

Estes resultados são concordantes com os resultados obtidos em alguns estudos recentes. No estudo de Hahn *et al.* <sup>(11)</sup> (n=700) não há diferenças significativas na resolução do segmento ST entre o grupo de PosCond e o grupo controlo. Freixa *et al.* <sup>(10)</sup> (n=79) não só apresenta resultados semelhantes na resolução do segmento ST, como também sugere, utilizando como *endpoint* a ressonância magnética cardíaca, que o PosCond não reduz a área enfartada, não melhora a recuperação da função miocárdica e pode ter um efeito potencialmente prejudicial. Efetivamente, na interpretação destes dados que suportam os resultados obtidos é necessário ter em consideração que, apesar de os protocolos de PosCond dos estudos mencionados terem sido idênticos ao protocolo do estudo PCI, a utilização de *endpoints* e de métodos de avaliação do segmento ST diferentes não permite qualquer comparação direta entre eles.

Contudo, é possível que, ao invés de demonstrarem a ausência de efeito cardioprotetor do PosCond, os resultados sejam consequência do desenho do estudo.

A maior parte dos doentes da presente subanálise foi submetida a trombectomia e, como tem sido referido na literatura científica, este procedimento pode atenuar o efeito do PosCond. De facto, o atraso no início do protocolo de PosCond condicionado pela trombectomia pode ser suficiente para que o procedimento falhe em limitar a dimensão do enfarte <sup>(14)</sup>. Quando comparada com a prevalência de trombectomia em estudos como o de Staat *et al.* <sup>(15)</sup>, Lonborg *et al.* <sup>(8)</sup> e Thuny *et al.* <sup>(16)</sup> que obtiveram resultados positivos com o PosCond, a prevalência de trombectomia neste estudo foi superior (Tabela I), o que pode contribuir para explicar os resultados obtidos.

A hipertensão arterial é, entre outras, uma das co-morbilidades que tende a estar presente nos doentes que sofrem EAMST e que tem vindo a ser associada à perda da potencial cardioproteção proporcionada pelo PosCond <sup>(14)</sup>. Apesar de não existirem diferenças significativas nas características clínicas relevantes entre os dois grupos do estudo (Tabela I), a prevalência de doentes hipertensos neste estudo é superior àquela dos estudos que demonstraram resultados positivos <sup>(8, 9, 15, 16)</sup> e pode mascarar o efeito protetor da intervenção.



**Figura 2 A.** Comparação da EMaxRST entre o grupo de PosCond e o grupo de controlo. **B.** Comparação da EMaxRST entre o grupo de doentes com angina pré-enfarte submetido a Poscond e os restantes doentes. Não há diferença significativa na EMaxRST quando comparados doentes submetidos a PosCond, isoladamente ou precedido de angina pré-enfarte, e os restantes doentes. EMaxRST – elevação máxima residual do segmento ST; PosCond – pós-condicionamento.

Outra razão que pode explicar o resultado obtido é a duração da isquemia. Existe, indubitavelmente, um limiar de duração do insulto isquémico a partir do qual o condicionamento isquémico é ineficaz. No pré-condicionamento está documentada a perda de proteção quando a duração da isquemia é superior a 2-3 horas <sup>(1)</sup>. Esse limiar ainda não foi meticulosamente investigado e caracterizado no PosCond. No entanto, é plausível que a ausência de evidência de cardioproteção na presente subanálise possa resultar de uma apresentação tardia do doente. Nesse sentido, e para que as conclusões possam ser mais objetivas, é necessário que se efetuem outros estudos no sentido de apurar o limiar de duração isquémica a partir do qual o pós-condicionamento isquémico perde o seu efeito cardioprotetor.

A cardioproteção conferida pelo PosCond também pode ser influenciada por fármacos. Tem sido documentado que os  $\beta$ -bloqueadores, os antidiabéticos orais e as estatinas podem atenuar a cardioproteção no grupo de PosCond <sup>(17)</sup> e que a adenosina <sup>(18)</sup>, a nitroglicerina <sup>(19)</sup>, os  $\beta$ -bloqueadores <sup>(20)</sup>, os inibidores da enzima conversora da angiotensina <sup>(21)</sup>, os antagonistas do receptor T<sub>1</sub> da anigiotensina <sup>(22)</sup>, as estatinas <sup>(23)</sup>, a ivabradina <sup>(24)</sup> e a dronedarona <sup>(25)</sup> têm potencial para conferir protecção no grupo de controlo. Ora, muitos destes fármacos são utilizados ou no tratamento de comorbilidades, ou na abordagem da síndrome coronária aguda de doentes potencialmente candidatos ao estudo, podendo diluir a potencial diferença

existente entre ambos os grupos. De facto, no presente estudo a toma de estatinas à admissão é significativamente superior no grupo de controlo (Tabela II) e pode justificar também os resultados obtidos.

**Tabela II. Tratamento na admissão**

	<b>Grupo Pós-condicionamento (n=39)</b>	<b>Grupo Controlo (n=37)</b>	<b>Valor de p</b>
BB (%)	16,2	5,1	0,15
Estatinas (%)	10,8	30,8	0,03
IECA (%)	10,8	10,3	1,00
ARA (%)	24,3	15,4	0,33
ADO (%)	5,4	10,3	0,68
Nitratos (%)	10,8	10,3	1,00

ARA - antagonistas do receptor T<sub>1</sub> da anigiotensina; ADO – antidiabéticos orais;  
BB- β-bloqueadores; IECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina.

No sentido de averiguar se o potencial efeito dos fatores confundidores seria atenuado pelo duplo condicionamento, foi avaliado o efeito conjugado da angina pré-enfarte e do PosCond na EMaxRST. Os resultados demonstraram que a resolução do segmento ST não foi significativamente superior no grupo de doentes duplamente condicionado. Portanto, a cardioproteção não foi potenciada pela associação destas duas formas reconhecidas de condicionamento cardíaco. É possível que o duplo condicionamento tenha sido meramente ilusório e que os resultados obtidos reflitam somente o efeito de pré-condicionamento da angina pré-enfarte. Para esclarecer este aspeto, é necessário que se realizem estudos que avaliem a pertinência do duplo condicionamento.

Ao desafiar o conceito de cardioproteção, os resultados deste estudo sugerem a adoção de uma atitude crítica perante a ideia prevalente de que o PosCond melhora a reperfusão miocárdica, antes da sua integração na prática clínica. Essa integração pode estar mesmo comprometida pois os fatores confundidores já referidos, nomeadamente os procedimentos intervencionais, as medicações e as comorbilidades, são fatores inerentes à realidade clínica do doente com EAM.

**Limitações do Estudo.** Existem algumas limitações à presente subanálise. Primeiro, é uma análise de um parâmetro não incluído no protocolo do estudo original, o que explica a taxa de exclusão de doentes (Figura 1). Segundo, a dimensão amostral não permite tirar conclusões definitivas e precisas acerca dos resultados clínicos obtidos. Terceiro, os ECGs pós ICP foram

efetuados em tempos distintos. Porém, o intervalo de tempo ótimo para medir a resolução do segmento ST após a ICP primária não está estabelecido. Além disso, a janela de tempo utilizada tem significado prognóstico <sup>(12)</sup> e é similar à de estudos prévios <sup>(11)</sup>. Quarto, a demonstração do efeito benéfico desta intervenção exige a avaliação e o controle apropriados dos determinantes major da dimensão do enfarte (duração da isquemia, área miocárdica em risco e a circulação colateral). A ausência de avaliação e de controle da área miocárdica em risco e da circulação colateral pode atenuar a evidência do efeito cardioprotetor da intervenção. Por um lado, o insulto isquêmico sustentado, um componente fundamental do protocolo de pós-condicionamento isquêmico, pode ter sido posto em causa pela presença de circulação colateral. Por outro, uma EMaxRST superior no grupo de pós-condicionamento pode ter sido simplesmente o reflexo de uma área miocárdica em risco superior nesse grupo. No sentido de colmatar esta lacuna, teria sido útil utilizar um parâmetro que tivesse em consideração a elevação do segmento ST no ECG pré ICP, na avaliação da resolução do segmento ST.

**Conclusão.** O pós-condicionamento isquêmico e o duplo condicionamento isquêmico não melhoram a resolução do segmento ST nos doentes com EAMST submetidos a ICP primária.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Mewton N, Bochaton T, Ovize M. Postconditioning the heart of ST-elevation myocardial infarction patients. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(5):1123-30.
2. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(10):1739-46.
3. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Effron MB, Garcia E, et al. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation*. 2003;108(11):1316-23.
4. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation*. 1999;99(15):1972-7.
5. Laskey WK, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2008;72(2):212-20.
6. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *The New England journal of medicine*. 2007;357(11):1121-35.
7. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2003;285(2):H579-88.
8. Lonborg J, Holmvang L, Kelbaek H, Vejlsstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, et al. ST-Segment resolution and clinical outcome with ischemic postconditioning and comparison to magnetic resonance. *American heart journal*. 2010;160(6):1085-91.
9. Xue F, Yang X, Zhang B, Zhao C, Song J, Jiang T, et al. Postconditioning the human heart in percutaneous coronary intervention. *Clinical cardiology*. 2010;33(7):439-44.

10. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, Jimenez M, Pare C, Bosch X, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *European heart journal*. 2012;33(1):103-12.
11. Hahn JY, Song YB, Kim EK, Yu CW, Bae JW, Chung WY, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation*. 2013;128(17):1889-96.
12. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1215-23.
13. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
14. Przyklenk K. Reduction of myocardial infarct size with ischemic "conditioning": physiologic and technical considerations. *Anesthesia and analgesia*. 2013;117(4):891-901.
15. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005;112(14):2143-8.
16. Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(24):2175-81.
17. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular research*. 2010;87(3):406-23.
18. Cohen MV, Downey JM. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic research in cardiology*. 2008;103(3):203-15.
19. Heusch G. Nitroglycerin and delayed preconditioning in humans: yet another new mechanism for an old drug? *Circulation*. 2001;103(24):2876-8.
20. Schulz R, Rose J, Skyschally A, Heusch G. Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional myocardial dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the beta-blocker atenolol. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1995;25(2):216-28.

21. Weidenbach R, Schulz R, Gres P, Behrends M, Post H, Heusch G. Enhanced reduction of myocardial infarct size by combined ACE inhibition and AT(1)-receptor antagonism. *British journal of pharmacology*. 2000;131(1):138-44.
22. Shimizu M, Wang QD, Sjoquist PO, Ryden L. The angiotensin II AT1 receptor antagonist candesartan at antihypertensive plasma concentrations reduces damage induced by ischemia-reperfusion. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1999;13(4):347-53.
23. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, Volbracht L, Schulz R, von Birgelen C, et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(17):2180-3.
24. Heusch G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, Schilawa D, Schulz R. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *European heart journal*. 2008;29(18):2265-75.
25. Skyschally A, Heusch G. Reduction of myocardial infarct size by dronedarone in pigs - a pleiotropic action? *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2011;25(3):197-201.



## **AGRADECIMENTOS**

Na realização deste artigo de investigação médica contei com contributos de natureza diversa que não posso nem devo deixar cair em esquecimento. Sem eles, esta subanálise não se teria tornado realidade e, por isso, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao Dr. António Hipólito Reis, meu orientador, pela disponibilidade revelada e pelas críticas, correções, sugestões e acompanhamento de trabalho feitos durante a orientação.

Ao Dr. André Coimbra Luz, pela inestimável ajuda em apoio bibliográfico e estatístico, pela disponibilidade revelada e pelos esclarecimentos acerca do pós-condicionamento isquémico que em muito contribuíram para a realização desta dissertação.

Ao Fábio Videira Santos, meu colega, pelo valioso apoio na colheita de dados, pela permanente disponibilidade e pela amizade.

Aos meus amigos, que me acompanharam ao longo desta jornada

Aos meus pais, sem eles a concretização deste Mestrado Integrado não seria possível.

## Anexo 1

Sistema de classificação de fluxo TIMI (*Trombolysis In Myocardial Infarction*)

**Tabela III Sistema de Classificação do fluxo TIMI**

---

Grau 0	(ausência de perfusão) Oclusão completa da artéria responsável pelo enfarte (ARE).
Grau 1	(permeação sem perfusão) Alguma permeação da substância de contraste além do ponto de obstrução, mas sem perfusão coronária distal.
Grau 2	(perfusão parcial) A substância de contraste opacifica a ARE distalmente, com um fluxo mais lento quando comparado com o fluxo de uma artéria normal.
Grau 3	(perfusão completa) Perfusão completa da ARE com fluxo no normal.

---

*Adaptado de Chesebro, J.H., et al., Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Circulation, 1987. 76 (1): p. 142-154.*

## Anexo 2

Critérios de Inclusão e de Exclusão do estudo PCI

**Tabela IV Critérios de Inclusão e de Exclusão do Estudo PCI**

---

*Critérios de inclusão:*

- Dor torácica isquêmica com uma evolução <12h;
- Supradesnivelamento do segmento ST > 1mm em duas ou mais derivações relacionadas anatomicamente;
- Fluxo TIMI de 0 ou 1 na artéria coronária da cúprito;
- Lesão alvo numa artéria nativa com um diâmetro de referência > 2,0 mm.

*Critérios de exclusão:*

- Choque cardiogénico ou instabilidade hemodinâmica;
  - Comorbilidades não cardíacas associadas a uma esperança de vida <1 ano ou que impeçam a submissão ao protocolo (de acordo com a apreciação médica do investigador);
  - Mulher em idade fértil, a menos que um teste de gravidez recente tenha sido negativo, que possa vir a planejar engravidar a qualquer momento apos a inclusão no estudo;
  - Recusa do doente em participar no estudo.
-